FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965 — **THÈSE** N° 89

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Claude POUZERGUES

né le 15 octobre 1928 à Bordeaux (Gironde).

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU METABOLISME DE TROIS ANTICOAGULANTS COUMARINIQUES

Président : M. Jacques BOUSSER, *Professeur*

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965 — N° —

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Claude POUZERGUES

né le 15 octobre 1928 à Bordeaux (Gironde).

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU METABOLISME DE TROIS ANTICOAGULANTS COUMARINIQUES

Président : M. Jacques BOUSSER, *Professeur*

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

15-12-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Gaston CORDIER.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) **Professeurs titulaires :**

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales — Broussais	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SÉZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
— — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
Médecine	BOUR (H.)
Médecine	LAMBLING (A.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
Médecine	PEQUIGNOT (H.)
Médecine	PERRAULT (M.)
Médecine	SIGUIER (F.)
Médecine	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) BLONDEAU (Ph.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DAUTRY (P.) DEMIRLEAU DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GALEY (J.-J.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MAILLARD (J.-N.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) PREMONT (M.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.) COTTENOT (Fr.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.) AUQUIER (L.) AUSSANNAIRE (M.) BEAUMONT (J.-L.) BERNIER (J.-J.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CAMIVET (J.) CARLOTTI (J.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) CLOAREC (M.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) DEBRAY (J.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) FUNCK-BRENTANO (J.-L.) GRIVAUX (M.) HAZARD (J.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAGRUE (G.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NENNA (A.) NICK (J.) POULET (J.) ROYER (P.) TCHERDAKOFF (Ph.) THIBAULT (Ph.) TOURNEUR (R.) VILLIAUMEY (J.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D.) ALISON (J.) CANLORBE (P.) GORIN (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) LESTRADET (H.) MALLET (R.) MANDE (R.) MINKOWSKY (A.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) REY (J.) RIBIERRE (M.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DURAND (J.) GIRARD (Fr.) m. conf. HUGELIN (A.) LAURENT (D.) SCHERRER (J.) pr. s. ch. VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COURSAGET (J.) GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PAGÈS (J.-Cl.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-C. pr. s. ch. TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	DECROIX (G.) ISRAEL (L.) MEYER (A.) RENAULT (P.) SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.) LEFEBVRE (J.) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

II. -- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (B.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

	MM.
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Conseiller administratif . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque .
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534905_0038

A mes Parents

En hommage de filiale reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jacques BOUSSER

Chevalier de la Légion d'Honneur
Professeur à la Faculté de Médecine de PARIS
Médecin de l'Hôtel Dieu

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Au Docteur Charles BLATRIX

Ancien Interne des Hôpitaux de PARIS
Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de PARIS
Médecin du Centre Hospitalier Intercommunal de CRETEIL
Chef de laboratoire du Centre National de Transfusion Sanguine.

Avec toute ma reconnaissance pour son enseignement.

A Madame Solange CHARONNAT

Docteur en Pharmacie
Pharmacien Chef du Centre Hospitalier Intercommunal
de CRETEIL

Avec mes hommages respectueux.

Mes plus sincères remerciements pour avoir
permis la réalisation technique de cette thèse.

A Monsieur Jean-Paul TILLEMENT

Pharmacien
Ancien Interne des Hôpitaux de PARIS
Assistant de biochimie du Centre Hospitalier Intercommunal de CRETEIL

Avec toute ma gratitude, pour la collaboration technique qu'il a apporté à cette thèse.

Au personnel Hospitalier du Service du Docteur Charles BLATRIX

A Madame LEMARDELEY

A Mademoiselle COUTURIER

Que je tiens ici à remercier de leur efficace collaboration technique.

INTRODUCTION

Le traitement au long cours, des maladies thromboemboliques par les dérivés coumariniques, est actuellement assez bien codifié, mais la surveillance et la conduite du traitement, continuent de poser des problèmes aux cliniciens.

L'existence d'un état réfractaire est assez souvent noté et nous avons voulu voir, par la pratique des dosages sériques et urinaires des dérivés coumariniques chez ces malades, quel pouvait en être le mécanisme.

Cette base d'étude nous a conduit à la mise en évidence de quelques données nouvelles concernant le métabolisme de ces dérivés.

Dans notre travail, nous avons utilisé seulement trois dérivés coumariniques :

1°) - (Hydroxy-4' coumarinyl-3') - I phényl-I-butanone 3 $(*)_1$

2°) 3-[α-(4' -nitrophényl)-β-acétyléthyl] 4 hydroxycoumarine $(*)_2$

3°) Ester éthylique de l'acide bis-3, 3' (4 oxycoumarinyl) acétique $(*)_3$

$(*)_1$ Commercialisé en France sous le nom de COUMADINE par les laboratoires TORAUDE qui nous ont fourni gracieusement le produit pur.

$(*)_2$ Commercialisé en France sous le nom de SINTROM, par les laboratoires GEIGY qui nous ont fourni gracieusement le produit pur.

$(*)_3$ Commercialisé en France sous le nom de TROMEXANE, par les laboratoires GEIGY, qui nous ont fourni gracieusement le produit pur.

La formule chimique comporte toujours le noyau naphtalénique ; elle est très voisine de celle de la vitamine K1 naturelle liposoluble, ce qui n'est pas étonnant car un enzyme et son inhibiteur ont souvent des formules très voisines.

On peut distinguer des dérivés symétriques ou dicoumariniques et des dérivés asymétriques ou warfariniques.

La vitamine K1 intervient dans la synthèse de plusieurs protéines coagulantes au niveau du foie, à titre de co-enzyme. Les coumariniques, par une action compétitive, bloquent l'action de la vitamine K1.

Pour arriver jusqu'au foie, la vitamine K1 d'origine alimentaire, doit être absorbée au niveau du tube digestif. Elle suit en cela la destinée des lipides qui, pour être absorbés ont besoin de la présence de la bile.

PHYSIOPATHOLOGIE DES ANTICOAGULANTS.

Les effets du traitement dépendent de plusieurs variables :

I - Action des coumariniques sur les facteurs de la coagulation dont la synthèse est inhibée. (1), (2), (3), (4), (5).

Le taux plasmatique des facteurs dont la synthèse est inhibée, diminue d'autant plus rapidement que la demi-vie du facteur considéré est plus brève.

Ainsi, sont successivement déprimés, les taux du facteur VII (proconvertine), demi-vie de quelques heures, des facteurs X (facteur Stuart) demi-vie de trois jours, et facteur IX (facteur antihémophilique B), demi-vie de 12 heures ; enfin, du facteur II (Prothrombine), demi-vie de cinq jours.

Après l'arrêt du traitement, ces facteurs retrouvent leur taux normal dans le même ordre chronologique mais d'une façon moins régulière, à cause de la tendance propre de la drogue à l'accumulation.

D'autre part, la sensibilité de chacun de ces facteurs à l'action des coumariniques n'est pas égale. Les taux les plus bas affectent les facteurs VII et X ; par contre le facteur IX est le plus résistant.

Ces notions n'ont pas qu'un simple intérêt théorique car les tests sur lesquels reposent la surveillance du traitement, sont beaucoup plus sensibles aux variations de tel ou tel facteur plutôt qu'à un autre.

Le temps de QUICK n'est pas spécifique de tel ou tel facteur mais il reflète très bien les variations des facteurs II, VII et X ; d'où son intérêt dans la surveillance du traitement.

2 - Variations en rapport avec le récepteur et le métabolisme des coumariniques.

Les coumariniques proposés au clinicien, ont un effet thérapeutique qualitativement identique, mais qui peut varier dans la rapidité de son apparition, son intensité et sa durée et cela pour une dose initiale invariable, d'un sujet à l'autre.

a - Absorption au niveau du tube digestif

Elle joue sans aucun doute un grand rôle ; elle dépend de la solubilité du médicament, mais aussi de l'état digestif du malade.

A ce niveau, interviennent les traitements associés : Antibiotiques par leur action sur la flore microbienne intestinale, barbituriques, tranquillisants qui semblent inhiber l'absorption intestinale (6).

De même, la vitamine KI est d'apport alimentaire ; son abondance peut varier grandement d'un régime à l'autre.

b - Transport plasmatique et fixation hépatique

Dans le plasma, nous sommes peu renseignés sur les modalités de transport ; il semble que les coumariniques soient liés à l'albumine.

Par contre, la pratique des dosages des coumariniques dans le plasma et dans les urines ont permis une meilleure connaissance en ce qui concerne leur métabolisme.

MATERIEL ET TECHNIQUES.

I - Matériel

a - Heptane : (carbure aliphatique en C7 utilisé comme solvant) Rhône-Poulenc

b - Dichloroéthane : (CH_2cl-CH_2cl) Merk

c - Alcool isoamylique : $(CH_3)_2CH-CH_2-CH_2OH$ Rhône-Poulenc

Ces solvants sont des réactifs purs redistillés.

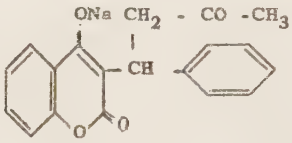
d - Tampon-phosphate : 0, 5 M, pH 7,25

Phosphate monopotassique..... 2,58 g
Phosphate disodique à $2H_2O$..... 8,49 g
Eau distillée Q.S.P. 1 000 ml.

II - TECHNIQUES

A - (Hydroxy-4' coumarinyl-3')-I phényl-I-butanone 3 (*)

Ce coumarinique de synthèse, à été découvert par LINK en 1942
Sa formule développée est la suivante :



On peut doser soit le produit pur dans le sang, soit le métabolite hydroxylé dans l'urine.

Protocole expérimental :

Tout d'abord, prélèvement de 10 ml de sang veineux. dans un flacon contenant deux gouttes d'héparine.

La substance à doser est extraite du plasma, selon une méthode directement dérivée de la technique d'AXELROD, COOPER et BRODIE (7), et mise au point par O'REILLY, AGGELER, HOAG et LEONG (8).

1°) - A 20 ml de dichloroéthane, on ajoute 2 ml du plasma à analyser, puis on ajoute 1 ml d'eau distillée et 0, 5 ml de Hcl 3N.

Le tout est mis dans une ampoule et agité mécaniquement pendant deux minutes.

Le mélange est ensuite centrifugé pendant 3 minutes à 3 000t/m

2°) - La phase organique est reprise, additionnée de 5 ml de tampon-phosphate 0, 5 M, pH 7,25.

De même que précédemment, le mélange est agité mécaniquement pendant 5 minutes, puis centrifugé à 3 000 tours/minute, pendant 3 minutes.

(*) Commercialisé en France sous le nom de COUMADINE par les laboratoires TORAUDE, qui nous ont fourni gracieusement le produit pur nécessaire à la mise au point des techniques.

3°) - On prélève 15 ml de la phase organique précédente, auxquels on ajoute 4 ml de soude 2, 5 N. On agite dans une ampoule pendant 5 minutes et on centrifuge à 3 000 tours/minute pendant 3 minutes.

4°) - On sépare ensuite la phase aqueuse et on la conserve en flacon bouché.

5°) - Le dosage se pratique par spectro photométrie $(*)_1$ en lumière ultra violette, à partir de 2 ml de la phase aqueuse.

La lecture se fait à 308 mμ.

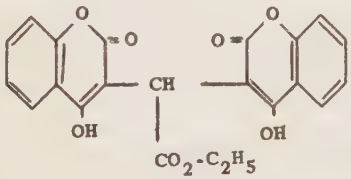
Pour l'étalonnage, on utilise des solutions étalons de produit pur en solution dans de la soude 2, 5 N.

Le dosage du dérivé hydroxylé dans l'urine est pratiqué de la même façon, à ceçi près, que la lecture au spectro-photomètre se fait à 360 mμ.

B - Ester éthylique de l'acide bis 3, 3' (4 oxycoumarinyl) acétique $(*)_2$

Ce produit est un dérivé dicoumarinique synthétisé par ROSICKY et utilisé depuis 1950.

Sa formule chimique est la suivante :



La technique de dosage est très voisine de celle de la war - farine vue précédemment.

On prépare 20 ml d'heptane, auxquels on ajoute 2 ml de plasma prélevés dans les mêmes conditions que pour la warfarine. On ajoute 0, 6 ml d'alcool isoamylique, puis 0, 5 ml de Hcl 3N.

$(*)_1$ Spectro-photomètre "MAROC" Jobin & Yvon (Arcueil).

$(*)_2$ Commercialisé en France sous le nom de TROMEXANE, par les laboratoires GEIGY qui nous ont fourni gracieusement le produit pur nécessaire à la mise au point des techniques.

On agite mécaniquement pendant 20 minutes, puis on centrifuge à 3 000 tours/minute pendant 3 minutes.

On reprend 15 ml de la phase organique, à laquelle on ajoute 10 ml de solution de soude 2,5 N.

On agite mécaniquement pendant 10 minutes, puis on centrifuge pendant 3 minutes à 3 000 tours/minute.

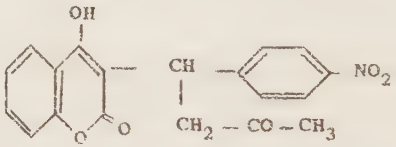
On extrait ensuite la phase aqueuse, que l'on peut conserver en flacon bouché.

La lecture se fait au spectro-photomètre, en ultra-violet à 310 mμ pour le sang, et à 360 mμ pour l'urine.

De même que pour l'anticoagulant précédent, on établit des solutions étalons avec le produit pur dissous dans des solutions de soude 2,5 N.

C - 3-[α-(4'-nitrophényl)-β-acétyléthyl] 4 hydroxycoumarine (*)

Cet anticoagulant, synthétisé en 1950 par STROLL et LITVAN, est un dérivé warfarinique dont la formule est la suivante :



Ce produit est dosé de la même façon que la warfarine sodique, (Coumadine), mais la lecture au spectro-photomètre se fait à une longueur d'onde différente :

350 mμ pour la substance pure dans le sérum

360 mμ pour le métabolite urinaire.

Ces chiffres ont été déterminés par le laboratoire de biochimie du " CENTRE HOSPITALIER INTERCOMMUNAL DE CRETEIL".

(*) Commercialisé en France sous le nom de SINTROM, par les laboratoires GEIGY, qui nous ont fourni gracieusement le produit pur nécessaire à la mise au point des techniques.

CONTROLE DE L'ACTIVITE ANTICOAGULANTE ET RYTHME DES EXAMENS.

Les contrôles de l'activité anticoagulante, reposent sur la mesure du temps de QUICK (9).

Après centrifugation immédiate, le plasma a été conservé en tubes à basse température (-20° C), au fur et à mesure des prélèvements.

Pour chaque sujet, les mesures du temps de QUICK, furent effectuées le même jour, par la même technicienne, avec les mêmes réactifs et avec les mêmes témoins.

Les prélèvements furent pratiqués aux temps suivants :

Zéro, 3°, 6°, 9°, 12°, 24°, 48°, 72°, 96°, 120°, 144°, 168°, et 192° heure, soit un total de 13 prélèvements pour chaque sujet traité.

Nous avons toujours étudié des sujets présentant un bon état général, ne présentant aucune affection évolutive (a part une athérosclérose fréquente, car il s'agit souvent de sujets agés) et non soumis à une thérapeutique importante.

RESULTATS ET DISCUSSION

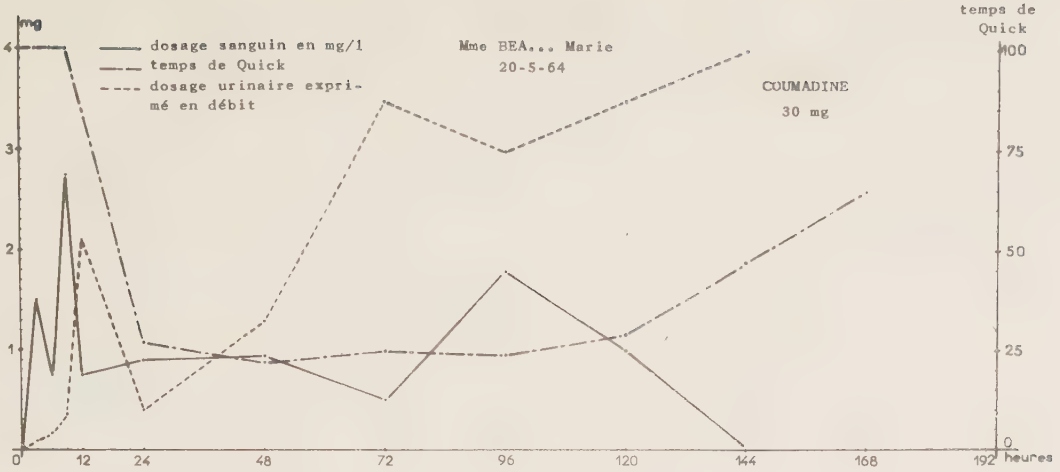


Fig. N° 1.

- Dose de charge unique de 30 mg. de (Hydroxy-4' coumarinyl-3')-I phényl-I-butanone 3.

- Le temps de QUICK exprimé en pourcentage est resté à un taux $\leqslant$ 30 %, pendant plus de 96 heures.

- Le dosage sérique montre un premier pic à la 3e-9e heure et un deuxième pic nettement marqué à la 96e heure.

- L'élimination urinaire présente également des pics : après le premier pic à la 12e heure suivant la chute du taux sérique, le débit devient très important, atteignant 4 mg. /j. à la 144e heure.

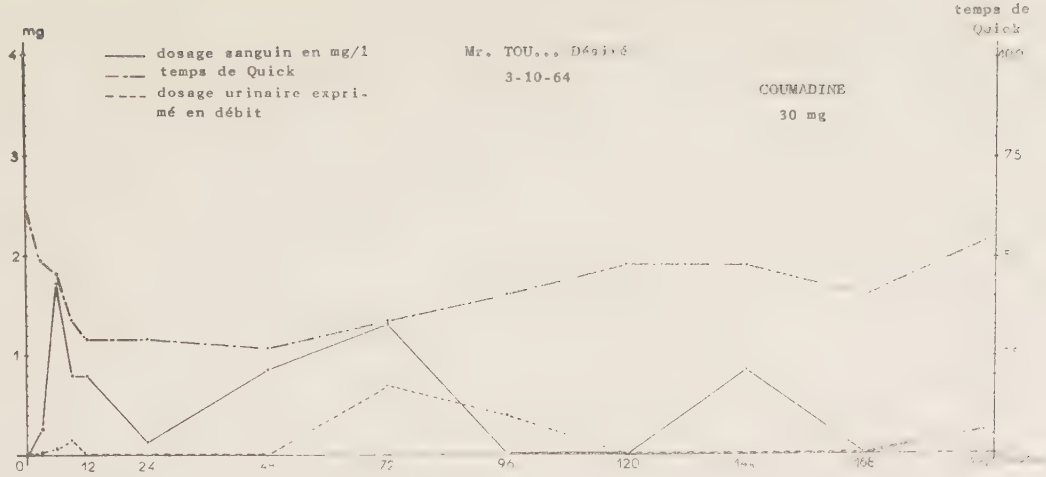


Fig. N° 2.

- Dose de charge unique de 30 mg. de (Hydroxy-4' coumarinyl-3')-I phényl-I-butanone 3.

- Le temps de QUICK, exprimé en pourcentage, est resté à un taux $\leqslant$ 30 % pendant 48 heures. Cependant, il faut noter l'action relativement faible de l'anticoagulant chez ce sujet.

- Le dosage sérique, montre, après le premier pic situé à la 6e heure, l'existence d'un 2e et d'un 3e pic, situés respectivement à la 72e et à la 144e heure.

- Le dosage urinaire montre un débit particulièrement faible et retardé. Notons une reprise de l'élimination à la 192e heure.

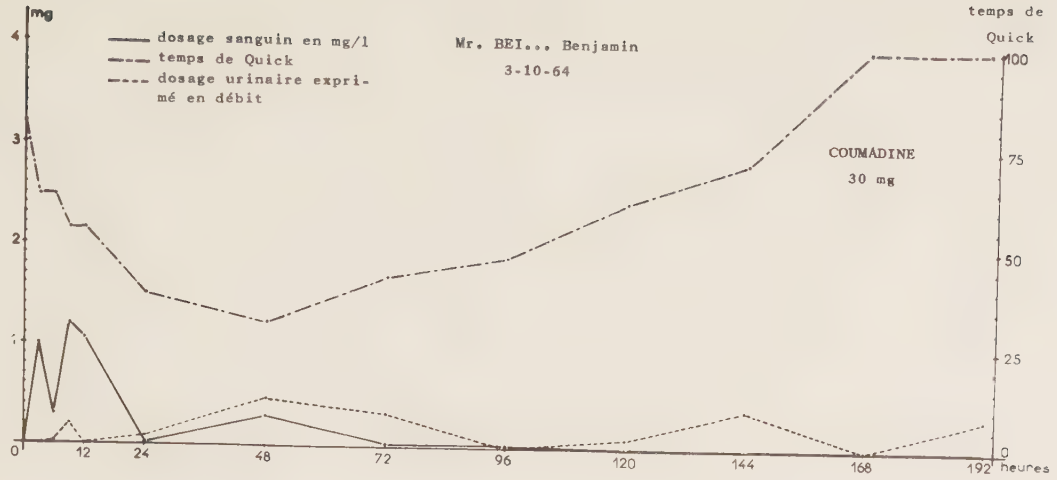


Fig. N° 3.

- Dose de charge unique de 30 mg. de (Hydroxy-4' coumarinyl-3')-I phényl-I-butanone 3.

- Le temps de QUICK, exprimé en pourcentage, n'a jamais présenté de taux inférieur ou égal à 30 %. Si l'on considère l'allongement du temps de QUICK correspondant à 50 %, on observe une chute de la 14e à la 96e heure.

- Le dosage sérique, montre, l'existence d'un premier pic de la 3e à la 12e heure, relativement faible, et un deuxième pic situé à la 48e heure.

- Le dosage urinaire montre une faible élimination du produit, avec un premier pic à la 9e heure, un deuxième pic à la 48e heure, et un troisième pic à la 144e heure. Notons une reprise de l'élimination à la 192e heure.
  Ce type de courbe laisse supposer un défaut d'absorption.

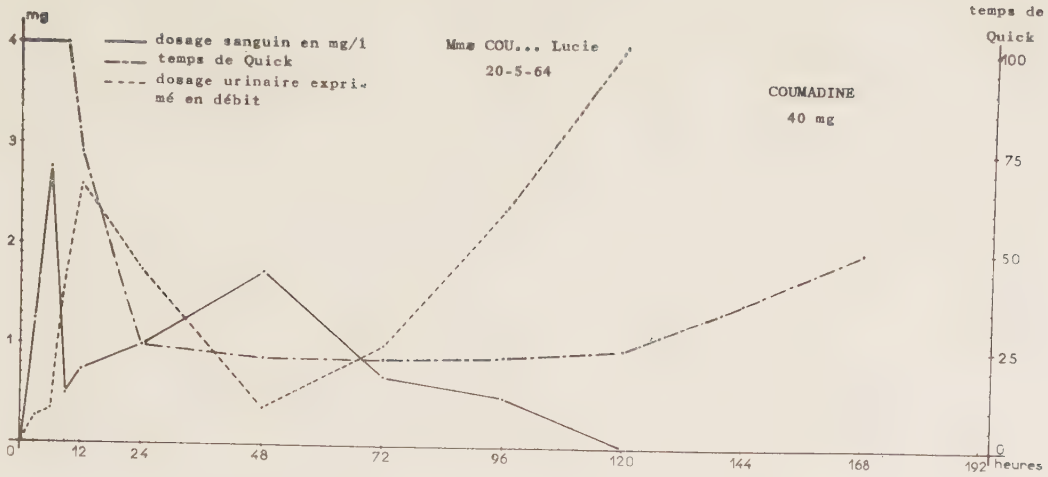


Fig. N° 4.

- Dose de charge unique de 40 mg. de (Hydroxy-4' coumarinyl-3')-I phényl-I-butanone 3.

- Le temps de QUICK exprimé en pourcentage, est resté à un taux $\ll$ 30 %, pendant 108 heures, soit approximativement de la 24e à la 144e heure.

- Le dosage sérique montre l'existence d'un premier pic à la 6e heure et d'un deuxième pic à la 48e heure.

- L'élimination urinaire présente un pic important à la 12e heure puis, à la 120e heure, un débit dépassant 4 mg. /24 heures.

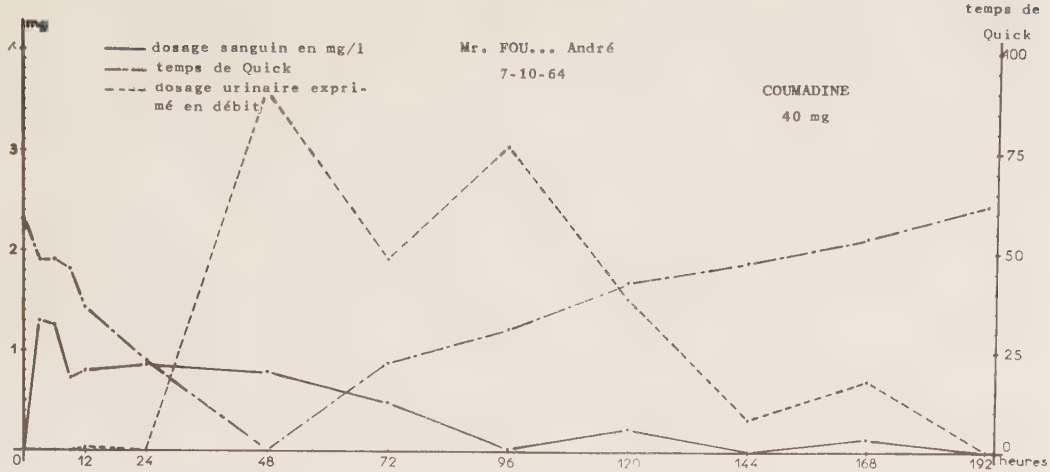


Fig. N° 5.

- Dose de charge unique de 40 mg. de (Hydroxy-4' -coumarinyl-3')-I-phényl-I-butanone 3.

- Le temps de QUICK exprimé en pourcentage, est resté à un taux $\leqslant$ 30 %, pendant 76 heures, soit approximativement de la 12e à la 96e heure.

- Le dosage sérique montre l'existence d'un premier pic à la 6e heure et d'un deuxième et troisième pics respectivement à la 120e et à la 168e heure.

- L'élimination urinaire débute à la 24e heure et atteint rapidement un débit important (3,6 mg. 24 h. à la 48e heure). On note l'existence d'un deuxième et d'un troisième pics, respectivement à la 96e et à la 168e heure).

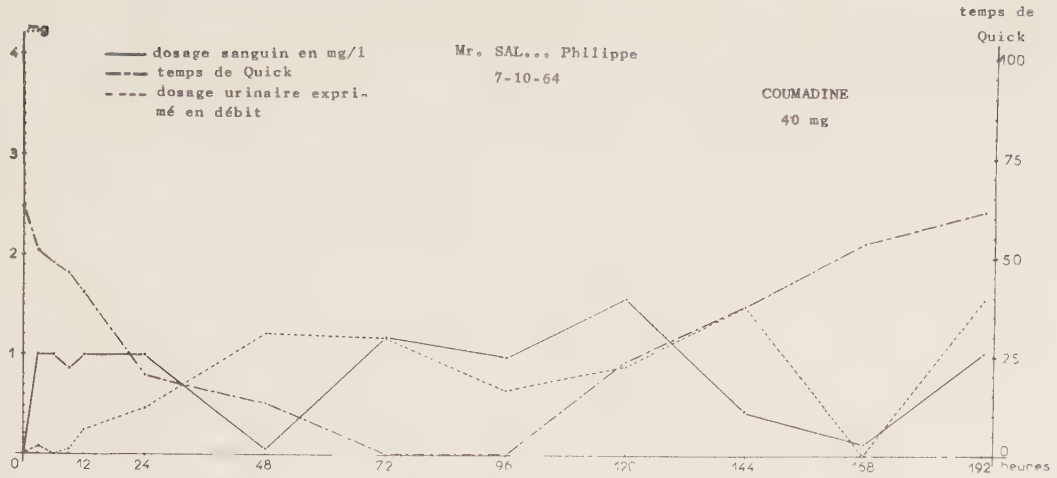


Fig. N° 6.

- Dose de charge unique de 40 mg. de (Hydroxy-4' coumarinyl-3')-I phényl-I-butanone 3.

- Le temps de QUICK exprimé en pourcentage est resté à un taux $\leqslant$ 30 %, pendant 112 heures, soit approximativement de la 20e à la 130e heure.

- Le dosage sérique, montre un premier pic aplati, de la 3e à la 24e heure et un deuxième et troisième pics respectivement à la 72e et 120e heure. Notons une remontée du taux sérique à la 192e heure.

- L'élimination urinaire augmente lentement jusqu'à la 48e heure, et reste sensiblement la même jusqu'à la 192e heure avec cependant une chute à zéro à la 168e heure.

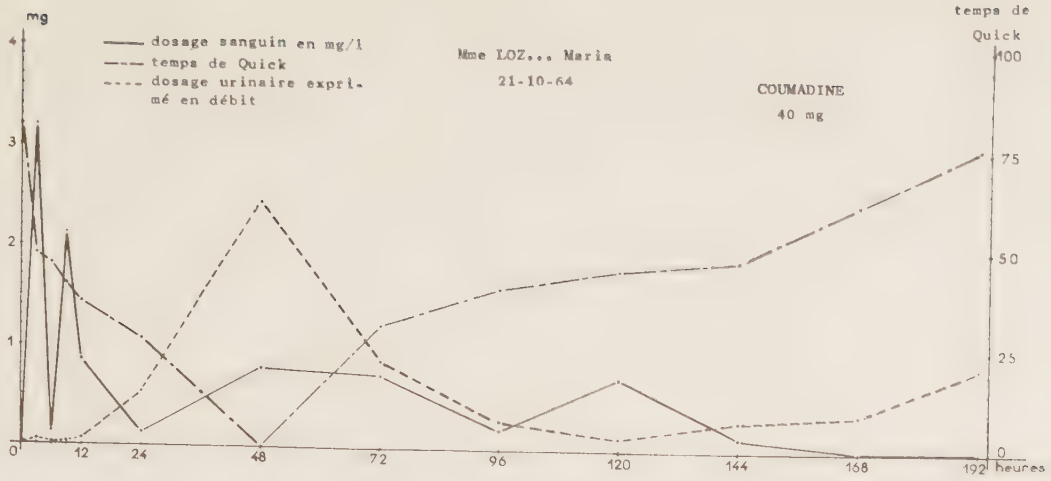


Fig. N° 7.

- Dose de charge unique de 40 mg. de (Hydroxy-4' coumarinyl-3')-I phényl-I-butanone 2.

- Le temps de QUICK exprimé en pourcentage est resté à un taux $\leqslant$ 30 %, pendant plus de 48 heures, soit approximativement de la 20e à la 72e heure.

- Le dosage sérique montre un double pic à la 3e-9e heure puis un deuxième pic à la 48e heure et un troisième pic à la 120e heure.

- L'élimination urinaire présente un pic important à la 48e heure et une remontée à la fin de l'expérience soit à la 192e heure.

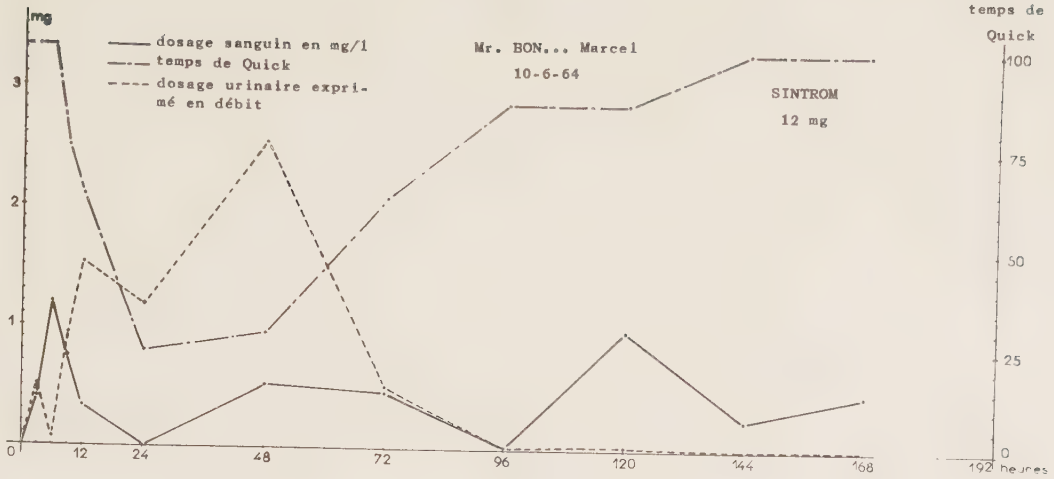


Fig. N° 8.

- Dose de charge unique de 12 mg. de 3- [α-(4'-nitrophényl)-β acétyléthyl] 4 oxycoumarine.

- Le temps de QUICK exprimé en pourcentage est resté à un taux $\ll$ 30 %, pendant 26 heures, et à un taux $\leqslant$ 50 % approximativement de la 14e à la 60e heure.

- Le dosage sérique met en évidence un premier pic à la 6e heure, un deuxième et troisième pic respectivement à la 48e et 120e heure, et une remontée à la 168e heure.

- Le dosage urinaire montre plusieurs pics d'élimination à la troisième, douzième et quarantuitième heure avec une élimination pratiquement nulle dès la 96e heure.

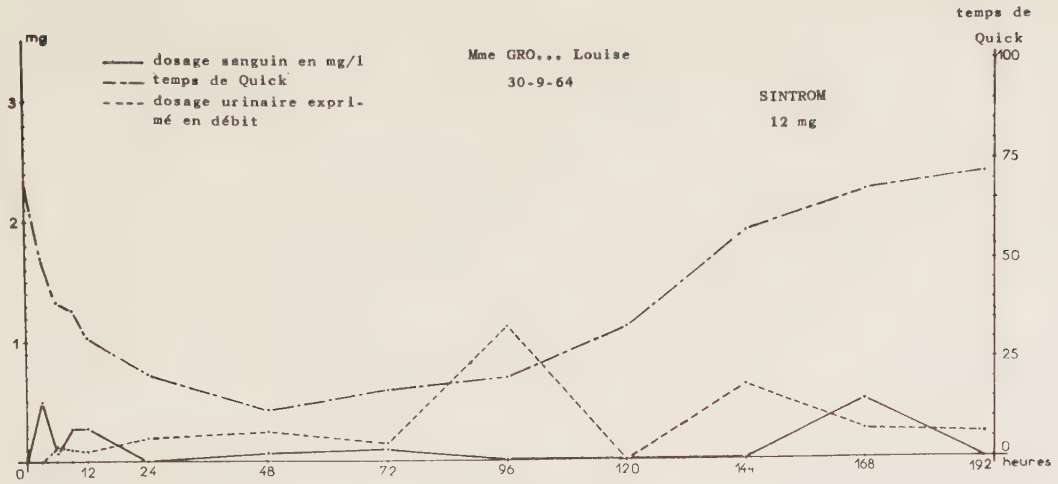


Fig. N° 9.

- Dose de charge unique de 12 mg. de 3-[α -(4'-nitrophényl)-β acétyléthyl]4 oxycoumarine.

- Le temps de QUICK exprimé en pourcentage est resté à un taux ⩽30 %, pendant 100 heures, soit approximativement de la 12e à la 120e heure.

- Le dosage sérique révèle un taux permanent très bas : premier pic de 0,5 mg./l à la 3e heure, un deuxième pic faible à la 12e heure, un troisième pic plus élevé à la 168e heure. Notons que le taux est resté nul pendant 48 heures de la 96e à la 144e heure.

- Le dosage urinaire montre une élimination très faible au début, avec deux pics respectivement à la 96e et à la 144e heure. A noter que l'élimination n'est pas terminée à la 192e heure.

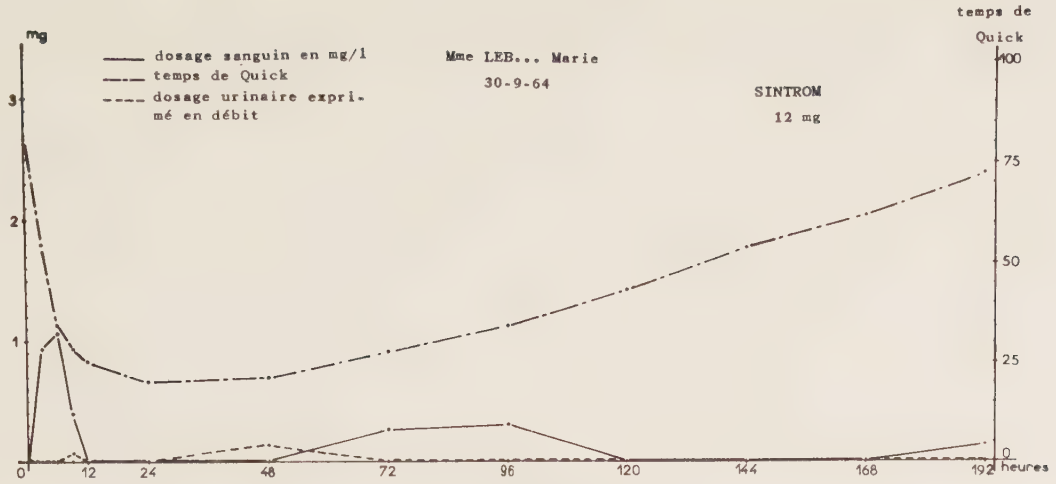


Fig. N° 10.

- Dose de charge unique de 12 mg. de 3- [α - (4'-nitrophényl)-β acétyléthyl] 4 oxycoumarine.

- Le temps de QUICK exprimé en pourcentage est resté à un taux de ⩽30 %, pendant 72 heures, soit approximativement de la 12e à la 96e heure.

- Le dosage sérique montre un premier pic à la 6e heure et un deuxième pic à la 96e heure. Notons que le taux sérique est resté nul de la 12e à la 48e heure et de la 120e à la 168e heure. Notons également une amorce de remontée à la 192e heure.

- Le dosage urinaire montre une absence presque totale d'élimination puisque aussi bien, le débit maximum atteint environ 0,15 mg/. 24 h. à la 48e heure et devient nul dès la 72e heure.

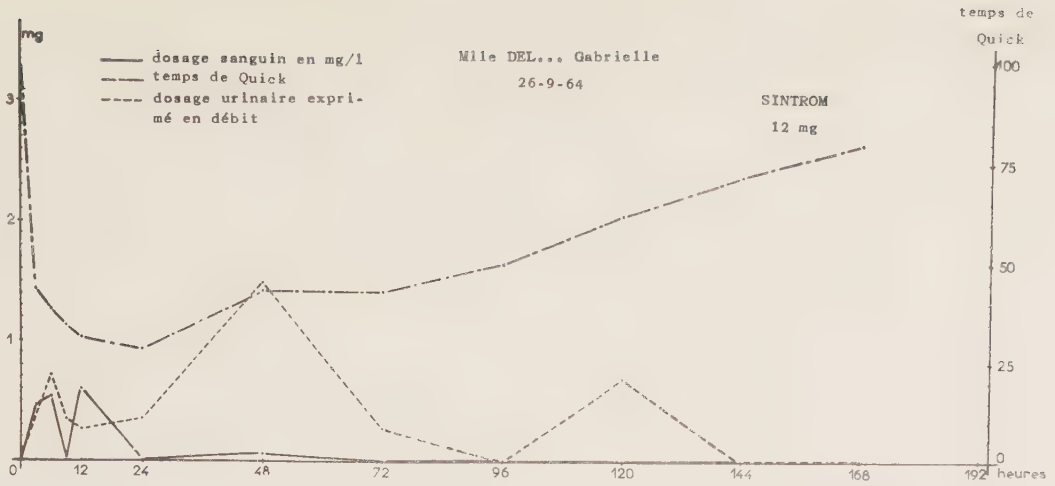


Fig. N° 11.

- Dose de charge unique de 12 mg. de 3- [α - (4'-nitrophényl)-β acétyléthyl] 4 oxycoumarine.

- Le temps de QUICK exprimé en pourcentage est resté à un taux $\leqslant$ 30 %, pendant 12 heures, et à un taux $\leqslant$ 50 % approximativement de la 3e à la 96e heure.

- Le dosage sérique montre un pic double à la 6e et 12e heure ; puis le taux sérique reste sensiblement nul à partir de la 24e heure.

- Le dosage urinaire, par contre, montre une élimination précoce, avec un premier pic à la 6e heure, un deuxième pic à la 48e heure et un troisième pic à la 120e heure.

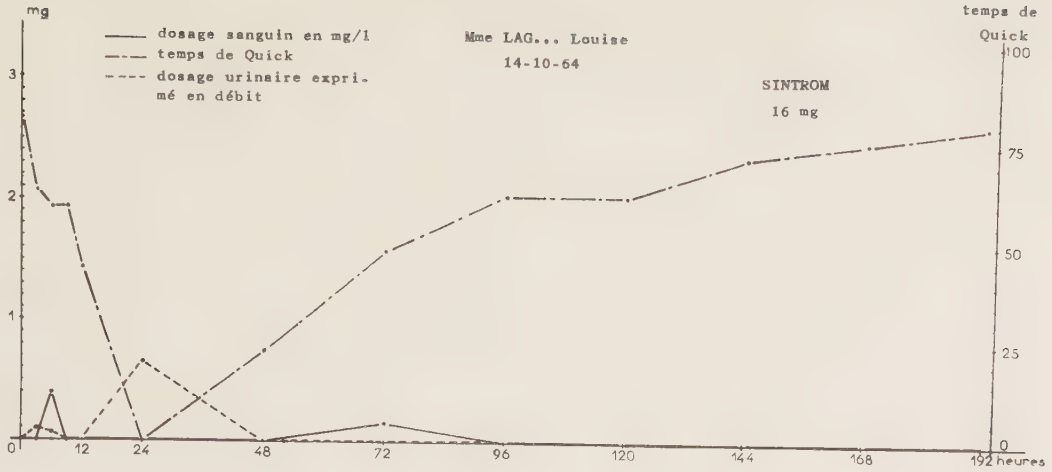


Fig. N° 12.

- Dose de charge unique de 16 mg. de 3- [α -(4'nitrophényl)-β -acéthyléthyl)]4 oxycoumarine

- Le temps de QUICK exprimé en pourcentage, est resté à un taux ⩽30 %, pendant 39 heures, et à un taux ⩽50 %, de la 12e à la 72e heure.

- Le dosage sérique, montre un premier pic, faible, à la 6e heure, un taux nul de la 9e à la 48e heure, un deuxième pic situé à la 72e heure, puis un taux qui reste nul dès la 96e heure.

- Le dosage urinaire montre une élimination elle aussi très faible, avec un débit maximum de 0, 7 mg. /j. situé à la 24e heure.

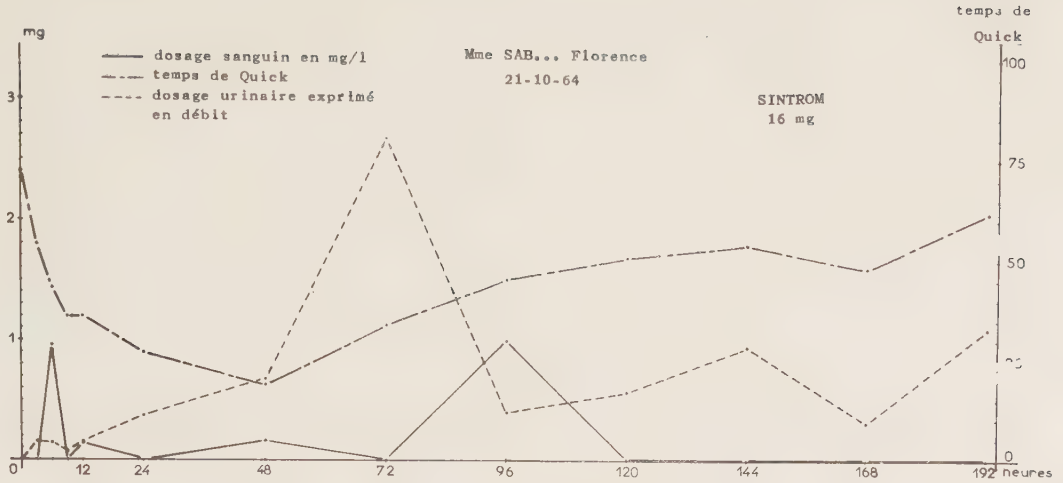


Fig. N° 13.

- Dose de charge unique de 16 mg. de : 3-[α-(4'nitrophényl)-β-acétyléthyl] 4 oxycoumarine

- Le temps de QUICK exprimé en pourcentage, est resté à un taux ⩽ 30 % pendant 46 heures, soit approximativement de la 20e à la 72e heure.

- Le dosage sérique met en évidence, un premier pic à la 6e heure, un deuxième pic à la 48e heure, et un troisième pic à la 96e heure ; avec un taux qui reste nul dès la 120e heure.

- Le dosage urinaire met en évidence une élimination importante à la 72e heure, puisque le débit atteint 2,8 mg. /24 h. à ce moment. Elimination qui, après un fléchissement à la 96e heure et à la 168e heure, reprend à la 192e heure.

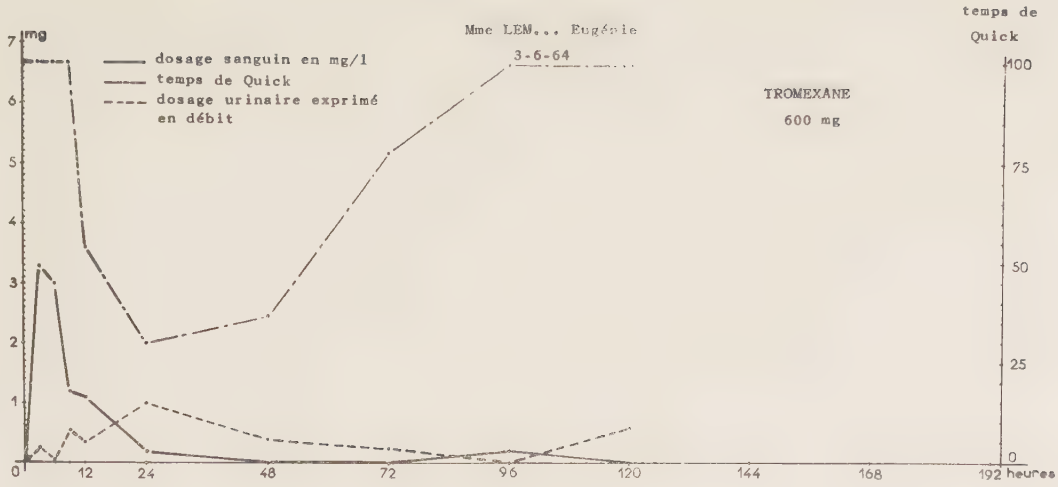


Fig. N° 14.

- Dose de charge unique de 600 mg. de Ester éthylique de l'acide bis 3-3' (4 oxycoumarinyl) acétique

- Le temps de QUICK exprimé en pourcentage, est resté à un taux $\leqslant$ 30 % pendant un temps fort court ; par contre, il est resté à un taux $\ll$ 50 %, pratiquement de la 12e à la 60e heure.

- Le dosage sérique montre un taux élevé pour le premier pic (3,3 mg. /l), une chute rapide et une très faible remontée à la 96e heure, pour retomber à un taux nul à la 120e heure.

- Le dosage urinaire montre une courbe très aplatie dans son ensemble avec un maximum d'élimination à la 24e heure, et une remontée à la 120e heure.

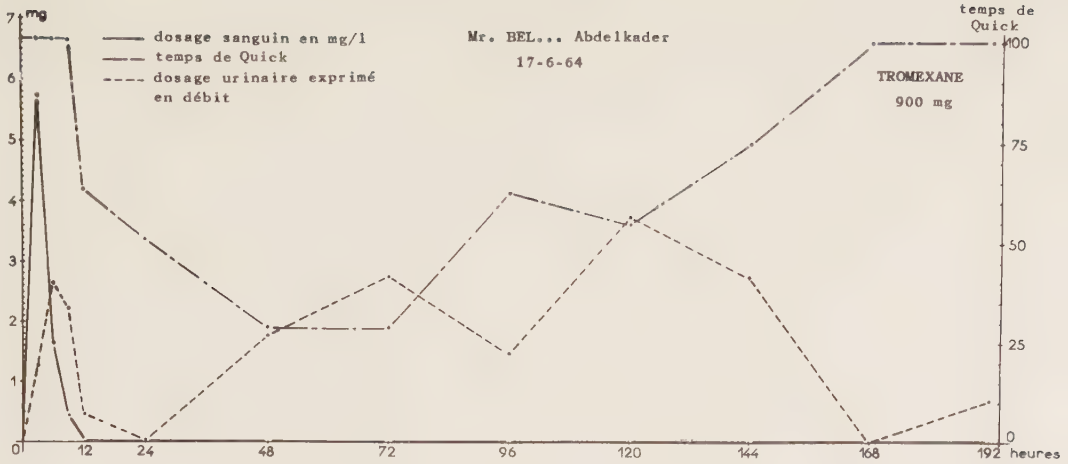


Fig. N° 15.

- Dose de charge unique de 900 mg. de : Ester éthylique de l'acide bis 3-3' (4 oxycoumarinyl) acétique.

- Le temps de QUICK exprimé en pourcentage, est resté à un taux $\leqslant$ 30 % pendant 25 heures, et à un taux $\leqslant$ 50 % pratiquement de la 24e à la 80e heure.

- Le dosage sérique montre un premier pic très élevé (5, 7 mg. /l) à la 3e heure. On assiste à une chute très rapide jusqu'à un taux nul à la 12e heure, il n'y a pas de deuxième pic, le taux reste définitivement nul.

- Le dosage urinaire se traduit par une courbe d'élimination plus comparable a celle des autres anticoagulants employés.

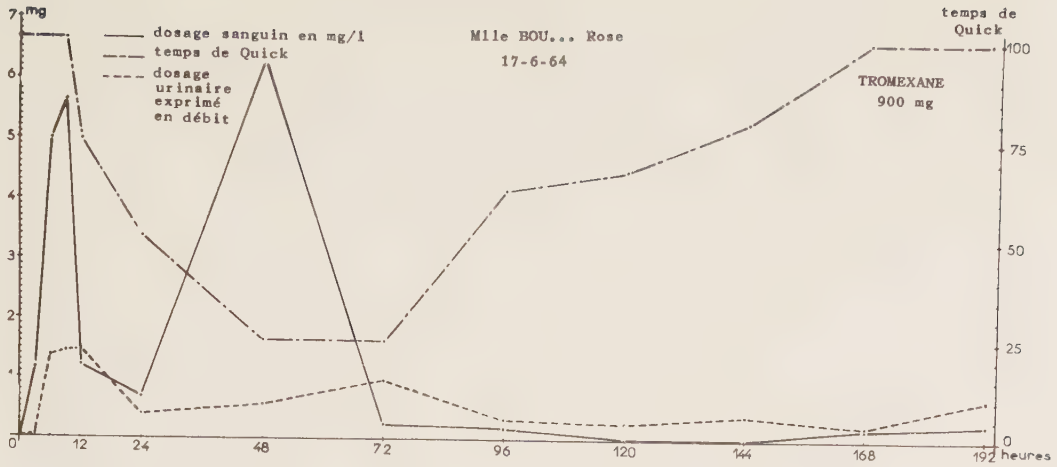


Fig. N° 16.

- Dose de charge unique : 900 mg. de : Ester éthylique de l'acide bis 3-3' (4 oxycoumarinyl) acétique.

- Le temps de QUICK exprimé en pourcentage, est resté à un taux $\leqslant$ 30 % pendant 32 heures.

- Le dosage sérique montre un premier pic situé à la 9e heure, suivi à la 48e heure d'un deuxième pic important qui atteint un taux supérieur à 6 mg./l. C'est le seul cas, dans cette étude, ou apparaisse un deuxième pic avec cet anticoagulant.

- Le dosage urinaire ne montre qu'une courbe d'élimination assez plate.

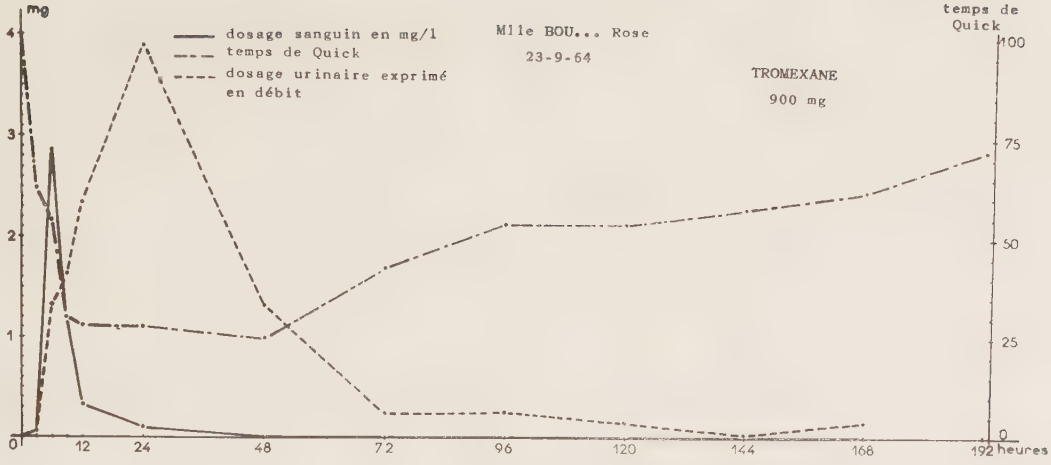


Fig. N° 17.

- Dose de charge unique de 900 mg. de : Ester éthylique de l'acide bis 3-3' (4 oxycoumarinyl) acétique
- Le temps de QUICK exprimé en pourcentage, est resté à un taux $\ll$ 30 % pendant 45 heures.
- Le dosage sérique montre un pic élevé à la 6e heure. Ce pic reste unique
- Le dosage urinaire montre également un seul pic d'élimination à près de 4 mg. /24 h., situé à la 24e heure.

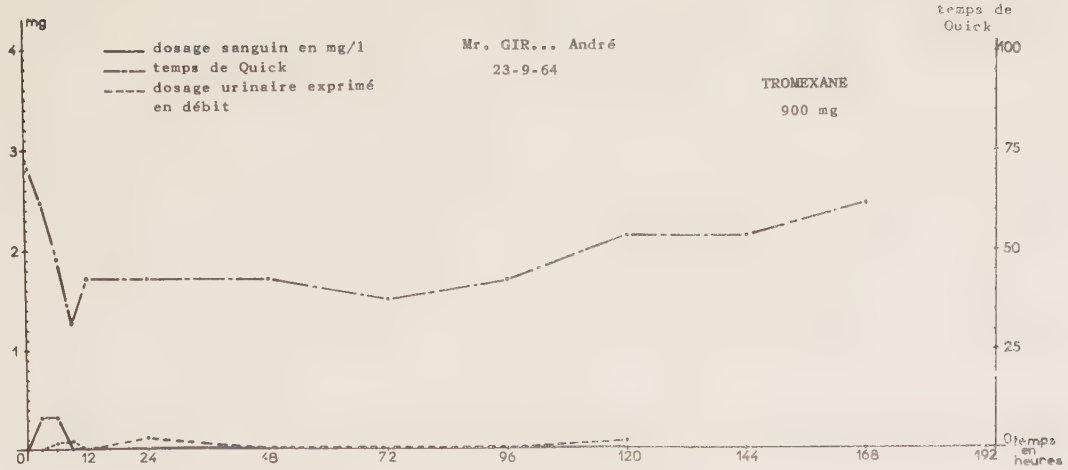


Fig. N° 18.

- Dose de charge unique de 900 mg. de : Ester éthylique de l'acide bis 3-3' (4 oxycoumarinyl) acétique
- Le temps de QUICK exprimé en pourcentage, montre un abaissement de la coagulabilité extrèmement faible.
- Le dosage sérique ne montre qu'un taux minime à la 3e, 6e heure.
- Le dosage urinaire montre une élimination, elle aussi, pratiquement nulle.
  Il s'agit dans ce cas, d'un état réfractaire par défaut d'assimilation.

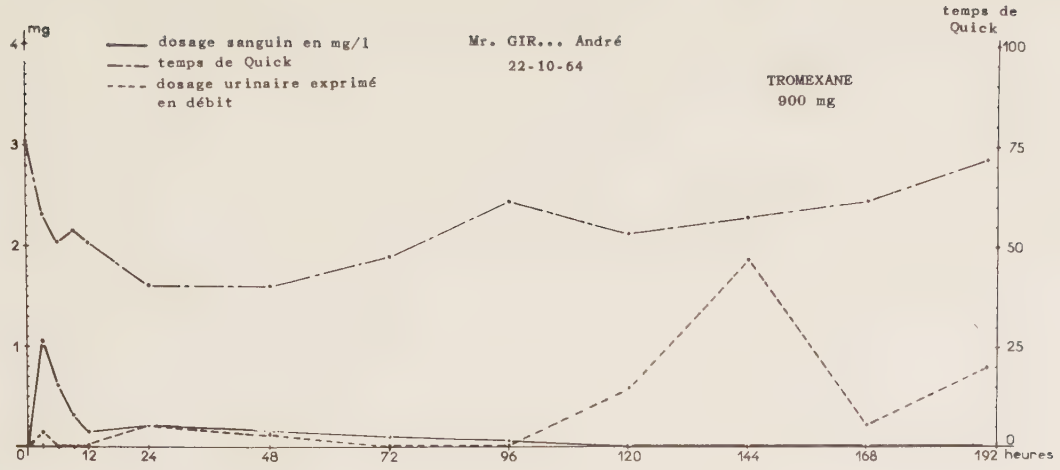


Fig. N° 19.

- Dose de charge unique de 900 mg. de : Ester éthylique de l'acide bis 3-3' (4 oxycoumarinyl) acétique.

- Le temps de QUICK exprimé en pourcentage montre que l'abaissement de la coagulabilité est très peu marqué.

- Le dosage sérique montre un premier pic très peu élevé, à la 3e heure avec une diminution rapide et progressive du taux de l'anticoagulant.

- Le dosage urinaire, montre une élimination retardée avec un pic à la 144e heure.
Il s'agit du même sujet réfractaire que dans la courbe précédente.

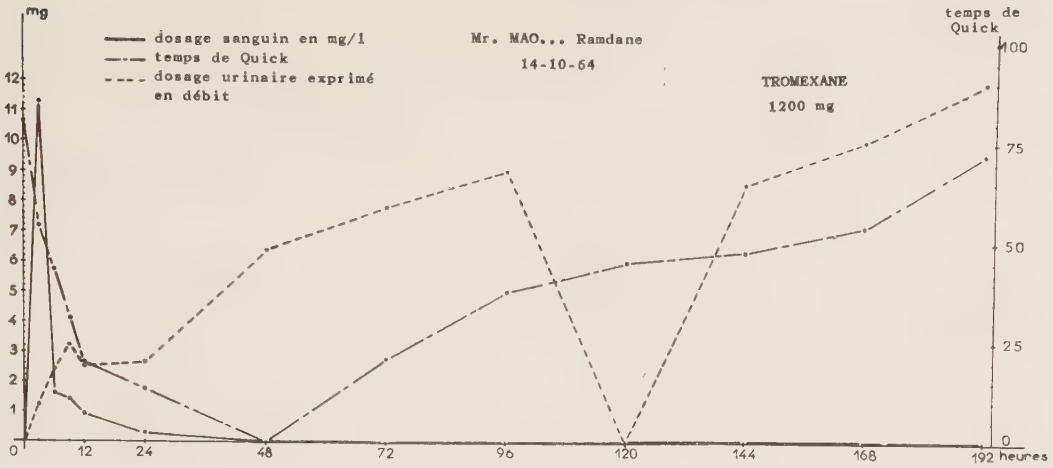


Fig. N° 20.

- Dose unique de charge de 1.200 mg. de : Ester éthylique de l'acide bis 3-3' (4 oxycoumarinyl) acétique.

- Le temps de QUICK exprimé en pourcentage, est resté à un taux $\leqslant$30 %, pendant 74 heures.

- Le dosage sérique montre un premier pic très élevé et très précoce à la troisième heure (11,4 mg. /l) Ce pic est unique et très bref.

- Le dosage urinaire montre une élimination importante, très précoce, avec un arrêt de celle-ci à la 120e heure et une élimination retardée : 12 mg. /24 h. à la 192e heure.

DISCUSSION

La rapidité et la durée de l'activité thérapeutique des trois coumariniques employés, figurent sur les tableaux suivants, et on peut s'apercevoir que ces médicaments se répartissent en trois groupes :

1) Action rapide et brève dans le cas de :

Ester éthylique de l'acide bis -3-3' (4 oxycoumarinyl) acétique $(*)_1$

2) Action assez rapide et très longues :

(Hydroxy-4' coumarinyl-3')-I phényl I-butanone 3 $(*)_2$

3) Action très rapide et relativement longue :

3- [α -(4' -nitrophényl)-β acétyléthyl] 4 oxycoumarine $(*)_3$

Ces notions confirment, d'ailleurs, des faits bien établis que nous pouvons illustrer par les tableaux suivants (I) (3).

$(*)_1$ Commercialisé sous le nom de TROMEXANE (GEIGY).

$(*)_2$ Commercialisé sous le nom de COUMADINE (TORAUDE).

$(*)_3$ Commercialisé sous le nom de SINTROM (GEIGY).

COUMADINE		temps de QUICK ⩽ 30%			temps de QUICK ⩽ 50%		
Nom — Age	Dose en mg	Temps de latence (heures)	Durée (heures)	Temps de retour à la normale (heures)	Temps de latence (heures)	Durée (heures)	Temps de retour à la normale (heures)
Mme BEA... Marie 81 ans	30	23	97		20	128	
Mr TOU... Désiré 68 ans	30	11	47		3	180	
Mr BEI ... Benjamin 81 ans	30				15	84	68
Mme COU... Lucie 75 ans	40	22	108		18	130	
Mr FOU... Emile 62 ans	40	18	76	84	3	150	24
Mr SAL... Philippe 32 ans	40	18	112	62	4	136	30
Mme LOZ... Maria 71 ans	40	20	13	124	3	145	44

SINTROM		temps de QUICK < 30%			temps de QUICK < 50%		
Nom — Age	Dose en mg	Temps de latence (heures)	Durée (heures)	Temps de retour à la normale (heures)	Temps de latence (heures)	Durée (heures)	Temps de retour à la normale (heures)
Mme L A G... Louise 60 ans	16	16	39	137	10	66	112
Mme S A B... Florence 81 ans	16	20	46		4	112	
Mr B O N... Marcel 54 ans	12	22	26	95	16	48	32
Mme G R O... Louise 80 ans	12	14	100	66	3	133	56
Mme L E B... Marie 79 ans	12	8	72		4	132	
Mlle D E L... Gabrielle 77 ans	12	16	12		3	93	

TROMEXANE		temps de QUICK ⩽ 30%			temps de QUICK ⩽ 50%		
Nom — Age	Dose en mg	Temps de latence (heures)	Durée (heures)	Temps de retour à la normale (heures)	Temps de latence (heures)	Durée (heures)	Temps de retour à la normale (heures)
Mr GIR... André 56 ans	900				6	106	
Mr GIR... André 56 ans	900				12	64	116
Mr BEL... Abdel. 30 ans	900	48	25	95	25	62	84
Mlle BOU... Rose 59 ans	900	43	32	93	24	64	80
Mlle BOU... Rose 59 ans	900	9	45		5	80	
Mme LEM... Eugénie 74 ans	600	24		72	14	42	40
Mr MAO... Ramdane 30 ans	1200	10	74		4	148	

Pour chaque dérivé coumarinique étudié, on observe des variations importantes tenant à la dose de charge utilisée et, pour une même dose de charge, tenant à l'état du récepteur (rôle de la flore intestinale, de l'absorption au niveau du tube digestif, ainsi qu'au rôle joué par les autres médications).

ETUDE DU DOSAGE SERIQUE DES COUMARINIQUES.

A/ Etude des deux coumariniques suivants :

(Hydroxy-4' coumarinyl-3')-I phényl-I-butanone 3 $(*)_1$

3- [α (4' nitrophényl-β acétyléthyl] 4 hydroxycoumarine $(*)_2$

De l'étude des courbes, il apparaît que le maximum du taux sanguin de l'anticoagulant, ne correspond pas au maximum de l'activité anticoagulante.

Dans d'autres cas, le temps de QUICK, ne commence à croître que lorsque le taux sanguin de l'anticoagulant commence lui-même à baisser ; ce qui correspond probablement au maximum de la fixation hépatique.

Dans la plupart des cas, on note l'existence d'un deuxième et même d'un troisième pic sérique, et ces pics ne correspondent pas à une recrudescence de l'activité anticoagulante, on les observe souvent lorsque le temps de QUICK est revenu à un taux normal. (voir fig. N° 6, 8, 9, 10 et 13).

Il pourrait s'agir d'un cycle entéro-hépatique, mais dans ce cas, on devrait retrouver une activité anticoagulante. Il s'agit plus probablement, de la présence dans le sang, de métabolites inactifs, conjugués par le foie et que l'on retrouve dans l'urine où ils provoquent les pics d'élimination.

Le dosage sérique montre, également, que pour un produit déterminé et pour une dose également déterminée, la hauteur du premier pic varie considérablement d'un sujet à l'autre ; ceci peut vraisemblablement trouver son explication, soit dans un défaut d'absorption, comme par exemple dans le cas d'un malade ancien gastrectomisé (fig. 18 et 19), soit par une fixation plus rapide au niveau hépatique.

Il serait intéressant de pouvoir étudier le comportement des médicaments anticoagulants, par des méthodes de marquage isotopique.

$(*)_1$ COUMADINE.

$(*)_2$ SINTROM.

B/ Etude du coumarinique suivant :

Ester éthylique de l'acide bis 3,3' (4 oxycoumarinyl) acétique (*)

En ce qui concerne cet anticoagulant, les courbes ne montrent pas de deuxième pic ; et après une montée très rapide, brève et importante, le taux sérique retombe et reste à zéro.

Notons cependant deux exceptions : la fig. N° 14, montrant une amorce de remontée à la 96e heure et la fig. N° 16, montrant un pic important à la 48e heure.

ETUDE DE L'ELIMINATION URINAIRE

En ce qui concerne l'élimination urinaire, de l'un quelconque des trois anticoagulants étudiés, il est à noter que celle-ci commence à des dates variables selon les sujets. De plus, elle n'est pas totale même au bout de la 192e heure.

Ici encore, on retrouve l'existence de plusieurs pics d'élimination, qui ne semblent pas correspondre directement, avec le taux sérique ;
L'un des deux ne pouvant pas faire présumer du second.

Le premier pic urinaire semble correspondre à la chute du taux sérique due à la fixation hépatique.

Cette fixation correspond à la production de métabolites conjugués qui sont éliminés et que l'on retrouve dans l'urine.

Pour les deuxièmes et troisièmes pics urinaires, ceux-ci correspondent soit :

1) A une diminution du taux sérique, ce qui laisserait supposer un mécanisme identique au précédent mais appliqué à des métabolites

2) A une augmentation du taux sérique, ce qui correspondrait alors à une élimination retardée.

Dans tous les cas, il ne semble pas y avoir de correlation entre l'élimination urinaire et le temps de QUICK.

Il est à noter que l'on ne retrouve pas au bout de la 192e heure, la totalité du produit dans les urines ; soit que celui-ci s'élimine pendant un temps plus long que la durée de l'expérience, soit qu'une partie soit éliminée par la bile et les feces.

(*) TROMEXANE.

Il serait souhaitable de poursuivre les dosages urinaires plus longtemps, jusqu'à disparition totale et durable des métabolites.

De même, il serait intéressant de rechercher une éventuelle élimination digestive, soit par dosage direct dans les feces, soit par dosage dans la bile prélevée par tubage.

CONSIDERATIONS SUR UN ETAT REFRACTAIRE (10)

Etudions ici, un cas particulier, que nous avons rencontré au cours de nos expériences.

Il s'agit d'un malade tabétique, âgé de 56 ans et ancien gastrectomisé.

Il lui a été donné en une seule prise, 900 mg de : Ester éthylique de l'acide 3, 3' (4 oxycoumarinyl) acétique (*)

Cette dose a été renouvelée un mois plus tard, (voir fig. N° 18 et 19).

Au cours des deux expériences, l'absorption contrôlée du médicament, n'a entraîné qu'un allongement relativement très faible du temps de QUICK.

Le dosage des dérivés coumariniques, n'a montré qu'une très faible concentration, aussi bien du taux sérique que du débit urinaire.

Il semble dans ce cas, que l'on puisse parler d'un défaut d'assimilation digestive chez cet ancien gastrectomisé.

(*) TROMEXANE.

INTOXICATION PAR LES COUMARINIQUES

VERSTRAETE et VERMYLEN, ont montré que le dosage des dérivés coumariniques dans le sérum, pouvait permettre d'apporter la preuve d'intoxications, volontaires ou non, par ces médicaments (11).

L'étude des courbes décrites précédemment, nous montre qu'à certains moments, les taux sériques et urinaires des dérivés coumariniques étaient très bas, et pouvaient même être nuls ; et cela, au maximum de l'activité anticoagulante de la drogue.

On conçoit que si les dosages sont effectués à ce moment, on puisse passer à côté du diagnostic véritable.

Si l'on veut éviter cette cause d'erreur, il nous semble essentiel de répéter les dosages plusieurs jours de suite, pendant et après la zone d'action anticoagulante.

Pour illustrer ce que nous venons de dire, reportons nous à l'examen des courbes suivantes : fig. N° 3, 10, 12, 15, 18, 20.

o0o

CONCLUSIONS.

Les problèmes posés par la conduite et la surveillance du traitement anticoagulant, l'existence assez souvent notée d'un état réfractaire, nous ont amené à étudier le métabolisme de trois anticoagulants coumariniques :

- (Hydroxy-4' coumarinyl-3') -I- phényl-I-butanone 3 $(*)_I$
- 3- [α-(4' nitrophényl)- β acétyléthyl] 4 oxycoumarine $(*)_2$
- Ester éthylique de l'acide bis 3,3' (4 oxycoumarinyl) acétique $(*)_3$.

1) L'action anticoagulante mise en évidence par la mesure du temps de QUICK a permis pour chaque dérivé étudié d'apprécier la rapidité et la durée de l'action anticoagulante et de confirmer des faits bien établis sur l'existence de trois variétés d'anticoagulants :

   a) Ceux d'action rapide et brève, par exemple l'Ester éthylique de l'acide bis 3,3' (4 oxycoumarinyl) acétique.

   b) Ceux d'action tardive et longue tel l' (hydroxy-4' coumarinyl-3') I phényl-I-butanone 3.

   c) Ceux enfin d'action intermédiaire tel le 3- [α -(4'-nitrophényl)-β - acétyléthyl] 4 oxycoumarine.

2) Les dosages des dérivés coumariniques dans le sérum et dans les urines, nous ont permis de mettre en évidence quelques données nouvelles concernant le métabolisme de ces drogues.

$(*)_I$ Commercialisé en France sous le nom de COUMADINE par les Laboratoires TORAUDE.

$(*)_2$ Commercialisé en France sous le nom de SINTRON par les Laboratoires GEIGY.

$(*)_3$ Commercialisé en France sous le nom de TROMEXANE par les Laboratoires GEIGY.

Pour chaque dérivé coumarinique étudié nous avons constaté des variations assez grandes d'un cas à l'autre et cela avec une même dose de charge.

1) Pour le (Hydroxy-4' coumarinyl-3') -I phényl-I-butanone 3 et pour le 3- [α -(1' nitrophényl)-β -acétyléthyl] 4 oxycoumarine il existe à la suite d'un premier pic de diffusion de la drogue dans le torrent circulatoire, un deuxième ou plusieurs pics ultérieurs, observés alors que le temps de QUICK est revenu à un taux normal.
Il s'agit très probablement de l'élimination par le foie de dérivés conjugués inactifs.

2) Pour l'Ester éthylique de l'acide bis 3,3' (oxycoumarinyl) acétique : il ne semble exister qu'un seul pic précoce, correspondant à la diffusion de la drogue dans le sang ; les pics ultérieurs ne sont pas observés.

3) Quelque soit le dérivé étudié, ce premier pic est observé avant la survenue de l'activité anticoagulante, qui correspond au maximum de fixation hépatique.

Lorsque le maximum de l'activité anticoagulante, est atteint, on observe toujours une diminution ou même une annulation des taux sériques.

Le dosage urinaire des métabolites montre lui aussi, une élimination variable dans le temps, se traduisant sur les courbes par des pics d'élimination situés à des temps différents selon les sujets et ne correspondant pas toujours à la chute du taux sérique.

Notons également, que l'élimination urinaire, semble se poursuivre au-delà de la 192e heure.

La recherche et le dosage des anticoagulants dans le sang et dans les urines, ne semble pas apporter un intérêt pratique dans la conduite d'un traitement au long cours.

Par contre, cette méthode peut permettre d'apporter des éclaircissements concernant le mécanisme des états réfractaires aux dérivés coumariniques.

Le maximum de l'activité anticoagulante pouvant correspondre à un taux sérique nul et à une absence d'élimination urinaire, il nous semble utile de répéter des dosages pour ne pas ignorer une intoxication par les dérivés coumariniques.

Vu, le Président de Thèse :
Pr J. BOUSSER.

Vu, le Doyen de la Faculté :
Pr G. CORDIER.

Vu et Permis d'Imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE.

(1) - JOSSO. F.

Le traitement anticoagulant au long cours.
Vie médicale 1963, Mars 44, 75-80.

(2) - ALEXANDER. B.

Anticoagulant therapy with coumarin congeners. Action and guidelines.
Am. J. Med. 1962, 33, 679-691.

(3) - DOUGLAS. A. J.

Anticoagulant therapy. Oxford 1962.
Blackwell scientific publications.

(4) - OWREN. P. A.

Control of anticoagulant therapy. The use of new tests.
Arch. Int. Med. 1963, III, 2, 248-258.

(5) - SOULIER. J. P. et LARRIEU. M. J.

Les anticoagulants en thérapeutique. I Vol. 1955.
Doin, Ed. Paris.

(6) - REVERCHON. F. et SAPIR. M.

Constatation clinique d'un antagonisme entre barbituriques et anticoagulants.
Presse Méd. 1961, 69-35 - 1570-1571.

(7) - AXELROD. (J). COOPER (J. R.) et BRODIE. (B. D.).

Estimation of Dicoumarol 3-3' - methylen - bis (4 - hydroxycoumarin), in biological fluids. (Proc. Soc. Exp. Biol. -Méd., 70, 693-695-1949.

(8) - Robert A. O'REILLY, Paul M. AGGELER, M. Silvija HOAG and Lois LEONG.

Studies on the coumarin anticoagulant Drugs : The Assay of Warfarin and its Biologic Application.
Extrait de : Trombosis et Diathesis hoemorrhagica.
Vol. VIII, N°. 1/2 - 1962.

(9) - QUICK. A. J.

Haemorragic diseases.
Philadephie, 1957. Lea et Febiger Editor, 451.

(10) - SOULIER. J. P.

Résistances aux dicoumariniques.
Pathol. Biol. (Sem. Hôp.), 1960, 8, 9/10, 985-990.

(11) - VERSTRAETE. (M.) et VERMYLEN. (C.).

L'intérêt du dosage chimique des dérivés de la coumarine en Clinique.
(La Revue d'Hématologie, 1959, 14, 209).

ooOoo

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
– PARIS V^e –